





دانشکده دامپزشکی

پایان نامه دکتری حرفه ای رشته‌ی دامپزشکی

اثرات والپرات سدیم بر تشنجات ناشی از
پنتیلنترازول در مراحل مختلف سیکل فحلی در
موش‌های صحرایی ماده

استاد راهنما:

دکتر جهانگیر کبوتری کتج

استادان مشاور:

دکتر سعید حبیبیان

دکتر مرتضی زنده‌دل

پژوهشگر:

محمد شاکر اردکانی

اردیبهشت ماه ۱۴۰۰



دانشگاه شاهرود

دانشکده دامپزشکی

گروه علوم پایه

پایان نامه آقای محمد شاکر اردکانی جهت اخذ درجه دکتری حرفه‌ای رشته دامپزشکی با عنوان
اثرات والپرات سدیم بر تشنجات ناشی از پنتیلن‌تترازول
در مراحل مختلف سیکل فحلی در موش‌های صحرایی ماده در تاریخ
۱۳۹۰/۰۲/۰۷ با حضور هیأت داوران زیر بررسی و با رتبه/نمره مورد تصویب نهایی قرار
گرفت.

۱. استاد راهنمای پایان نامه دکتر جهانگیر کبوتری با مرتبه علمی استادیار امضاء
۲. استادان مشاور پایان نامه
دکتر مرتضی زنده دل با مرتبه علمی استادیار امضاء
دکتر سعید حبیبیان با مرتبه علمی استادیار امضاء
۳. استاد داور داخلی گروه دکتر حسین حسن پور با مرتبه علمی استادیار امضاء
۴. استاد داور خارجی گروه دکتر ناصر شمس با مرتبه علمی دانشیار امضاء

مسئولیت کلیه عقاید و نظراتی که در این پایان نامه آورده شده است به عهده نگارنده بوده و دانشکده دامپزشکی هیچ مسئولیتی را در این زمینه تقبل نمی نماید.

دکتر حسین نورانی

دکتر سعید حبیبیان

رئیس دانشکده دامپزشکی

معاون پژوهشی و تحصیلات تکمیلی دانشکده دامپزشکی

کلیه حقوق مادی مترتب بر نتایج مطالعات، ابتکارات
و نوآوری‌های ناشی از تحقیق موضوع این پایان نامه
متعلق به دانشگاه شهرکرد است.

تقدیر و تشکر

استاد راهنمای ارجمند و مهربان، **جناب آقای دکتر جهانگیر کبوتری** برای شما و خانواده محترمان آرزوی سلامتی و موفقیت در تمامی مراحل زندگی را دارم.

استاد مشاور برزقوار، **جناب آقای دکتر زنده دل** و **جناب آقای دکتر حبیبیان** سپاس‌گذار راهنمایی‌های ارزنده و سازنده شما در تدوین این پایان نامه هستم.

استادید گرانقدر، **جناب آقای دکتر حسن پور** و **جناب آقای دکتر شمس** به فاطمه زهرا داور و راهنمای‌هایتان در انجام این کار بسیار متشکرم.

در ادامه مراتب تشکر ویژه خود را نسبت به زحمات **آقای نوروزی** و به‌خصوص همکاران عزیز و صبورم **آقای دکتر عباس پناهنده** اعلام می‌دارم چرا که بدون کمک و راهنمایی‌های این دو عزیز انجام این پایان نامه برای من ممکن نبود.

همچنین از زحمات دیگر استادی و کارمندان دانشکده و کلینیک دامپزشکی دانشگاه شهرکرد در طول این شش سال تشکر و قدردانی می‌کنم.

تقدیم به:

پدر و مادر عزیزم

همیشه دوستان دارم و همیشه قدر دان زحمات بی پایانتان هستم و آرزوی سلامت و طول عمر را برای شما دارم.

برادران و فوهرانم

دوستان و همکلاسی‌های گرمی

چکیده

صرع (Epilepsy) یکی از بیماری‌های بسیار مهم سیستم اعصاب مرکزی است که از زمان‌های قدیم شناخته شده است و گفته می‌شود ۱٪-۰/۵٪ از افراد در جوامع صنعتی به آن مبتلا می‌شوند. مطالعات سابق نشان داده‌اند که استروژن و پروژسترون به عنوان دو هورمون مهم سیستم تولیدمثلی زنان، در بروز صرع نقش زیادی ایفا می‌کنند، بدینگونه که استروژن دارای خاصیت تشنج‌زایی و پروژسترون، دارای خاصیت ضد تشنجی است. تغییرات سطح این دو هورمون در شروع و مدت زمان حملات ناشی از صرع تأثیرگذار است و در ایجاد نوعی از صرع به نام صرع قاعدگی (Catamenial Epilepsy) موثر می‌باشد که به صورت افزایش دو برابری تمایل به تشنج در لحظات قابل حمله در طول سیکل جنسی تعریف می‌شود و تقریباً در یک سوم از زنان مبتلا به صرع رخ می‌دهد. والپروات سدیم (Sodium Valproate) یکی از پرکاربردترین داروهای ضد صرع با خاصیت مهارکنندگی آنزیم‌های متابولیزه‌کننده کبدی است و بر این اساس احتمال داده می‌شود که با توجه به مهار متابولیسم کبدی توسط و نیز با توجه به تغییرات دوره‌ای سطح استروژن و پروژسترون در طول چرخه استروس، اثر ضد صرعی این دارو در مراحل مختلف چرخه استروس متفاوت باشد. لذا هدف از این مطالعه بررسی اثرات ضد صرعی داروی والپروات سدیم در مراحل مختلف چرخه استروس در موش‌های صحرایی می‌باشد. به این منظور در این آزمایش ۷۲ موش صحرایی بالغ در چهار گروه مورد استفاده قرار گرفت: گروه کنترل منفی که برای بررسی رفتار طبیعی حیوانات بدون القای تشنج و تزریق دارو در مراحل مختلف سیکل استروس مورد استفاده قرار گرفت. گروه کنترل مثبت که برای بررسی اثرات تشنج‌زایی پنتیلین‌تترازول یا PTZ (Pentylentetrazol) بدون تزریق داروی ضد صرع در مراحل مختلف سیکل استروس مورد استفاده قرار گرفت. دو گروه دیگر برای بررسی اثرات ضد تشنجی دوزهای ۷۵ mg/kg و ۱۰۰ mg/kg والپروات سدیم در مراحل مختلف سیکل استروس مورد استفاده قرار گرفت. در همه گروه‌ها قبل از شروع آزمایش‌ها همزمان سازی فحلی با تزریق داروهای منوپور (Menopur) و کوریومون (Choriomon) انجام می‌گرفت. القای تشنج با تزریق درون صفاقی دوز ۸۰ mg/kg پنتیلین‌تترازول انجام می‌گرفت، که در گروه‌های درمان ۳۰ دقیقه پس از تزریق والپروات سدیم انجام می‌شد. سپس میانگین زمانی برای رسیدن به مراحل مختلف تشنج، امتیاز تشنجی و مشخصات رفتاری موش‌های صحرایی به مدت ۲۰ دقیقه پس از تزریق پنتیلین‌تترازول مورد ارزیابی و ثبت قرار می‌گرفت. برای به حداقل رساندن اثرات ریتیم شبانه‌روزی همه آزمایش‌ها در ساعت ۹-۱۲ صبح انجام می‌شد. به طور کلی نتایج این تحقیق نشان داد که داروی والپروات سدیم دارای اثرات مشخص ضد صرع می‌باشد که این اثرات به طور معنی‌داری در مراحل متاستروس و دی-استروس از مراحل پرواستروس و استروس بیشتر است که به دلیل اثرات ضد تشنجی پروژسترون و بالاتر بودن سطح آن در مراحل لوئثال نسبت به مراحل فولیکولار در چرخه استروس می‌باشد. از سوی دیگر والپروات سدیم بدلیل خاصیت مهارکنندگی آنزیم‌های متابولیزه‌کننده هورمون‌های استروئیدی ممکن است سطح پروژسترون را افزایش داده و این افزایش یافتن سطح پروژسترون باعث تقویت اثرات ضد تشنجی آن گردیده باشد.

واژه‌های کلیدی: استروژن، پروژسترون، والپروات سدیم، تشنج

Abstract

Epilepsy is one of the most important disorders of the central nervous system which is known from old times and inflicted around 0.5-1% of people in industrial countries. Previous studies have shown that estrogen and progesterone as two important hormones of the female reproductive system play a great role in the outbreak of this disorder since estrogen is proconvulsant while progesterone is anti convulsant. Variation in the level of these hormones is important in the initiation and duration of seizures and creation of a special type of epilepsy so-called Catamenial epilepsy which is defined as two time increase in the tendency of seizures incidence and occurred in one third of womankind with epilepsy. Sodium Valproate (VPA) is one of the most usable antiepileptic drugs (AEDs) with metabolizing enzyme inhibitory effect, thus probably by inhibition of drug metabolizing enzymes from one side, and periodic variation in the level of estrogen & progesterone the antiepileptic effect of VPA can be different during various stages of estrus cycle; therefore the aim of this study is to survey the anti epileptic effect of VPA during various stages of estrus cycle in rats. 72 adult female Wistar rats in 4 groups have been used: negative control group for survey the natural behavior of rats without induction of epilepsy and any treatment; positive control for survey the epileptic effect of PTZ without any treatment and two treatment groups for survey the anti epileptic effect of doses of 75&100 mg/kg of VPA after induction of epilepsy. Before any experiment estrus synchronization was done by injection of Menupor and Choriomon drugs. Epilepsy was induced by intra peritoneal injection of 80 mg/kg of PTZ which in treatment groups it was done 30 minutes after administration of VPA. Then after the average latency time to every stages of seizure, seizure score and behavior characteristics of each animal was assessed and recorded for 20 minutes after administration of PTZ. To minimize the effect of circadian rhythm all experiments were done at 9-12 pm. Data were presented as Mean \pm SD and One Way ANOVA and Tukey soft wares were used for statistical analysis of data ($P < 0.05$). Generally the results of this study have shown that VPA has distinct anti epileptic effect which is significantly more prominent during metestrus and diestrus than proestrus and estrus, this can be due to anti epileptic effect of progesterone and its higher level during luteal phases of estrus cycle than follicular phases. on the other hand VPA may be by inhibition of enzymes responsible for metabolizing of steroid hormones, may increase the progesterone level and this increase intensify the anti epileptic effect.

Key words: Estrogen, Progesterone, Sodium Valproate, Epilepsy



Shahrekord University
Faculty of Veterinary Medicine
Department of Basic Science

The thesis of Mr. **Mohammad Shacker Ardakani** for obtaining the degree of Doctorate in Veterinary Medicine (D.V.M) field with the title of **The effects of sodium Valproate on pentylentetrazole (PTZ) induced convulsion during various stages of oestrus cycle in female rats** was evaluated with the presence of the following thesis committee and was finally ratified with Grade/Rank on **27.4.2011**.

1. The supervisor of the thesis:

Dr Jahangir Kabutai Kataj (assistant professor)

signature

2. The advisors of the thesis:

Dr Morteza Zende Del (assistant professor)

signature

Dr Saeid Habibian (assistant professor)

signature

3. The internal examiners of the thesis:

Dr hossein Hasanpur (assistant professor)

signature

4. The external examiners of the thesis:

Dr naser shams (associated professor)

signature

The responsibility of notions and views expressed in this dissertation shall be borne by the author and the Faculty of Veterinary Medicine accepts no responsibility in this connection.

Dr Saied Habibian

Deputy of Research and Postgraduate Studies

Faculty of Veterinary Medicine

Dr Hossein Nurani

Dean of Faculty of

Veterinary Medicine



Shahrekord University
Faculty of Veterinary Medicine

**The effect of sodium Valproate on pentylentetrazole (PTZ)
induced convulsion during various stages of oestrus cycle in
female rats**

D.V.M thesis

Full Name:

Mr Mohammad Shacker Ardakani

Supervisor:

Dr Jahangir Kabutari kataj

2011

فهرست مطالب

شماره صفحه	عنوان
۵	فصل اول - مقدمه
۸	فصل دوم - کلیات
۸	۱-۲-۲ صرع (Epilepsy)
۹	۲-۲ اپیدمیولوژی صرع
۹	۳-۲ تاریخچه صرع
۱۰	۴-۲ مبنای تقسیم‌بندی صرع
۱۰	۱-۴-۲ تقسیم‌بندی بین المللی صرع
۱۰	۱-۱-۴-۲ صرع فراگیر دو طرفه و قرنیه بدون شروع موضعی (تشنجی و غیرتشنجی)
۱۱	۲-۱-۴-۲ صرع کانونی
۱۲	۳-۱-۴-۲ صرع‌های طبقه‌بندی نشده و ویژه
۱۲	۵-۲ نقش واسطه‌های عصبی در بروز صرع
۱۲	۱-۵-۲ استیل کولین
۱۳	۲-۵-۲ نوراپی نفرین
۱۳	۳-۵-۲ گاما آمینو بوتیریک اسید
۱۴	۴-۵-۲ اسید آمینه‌های تحریکی
۱۵	۵-۵-۲ سرتونین
۱۵	۶-۵-۲ آدنوزین
۱۶	۷-۵-۲ دوپامین
۱۶	۶-۲ مکانیسم‌های صرع‌زایی
۱۶	۷-۲ آثار استرادیول و پروسترون بر صرع
۱۹	۸-۲ صرع قاعدگی یا کاتامنیا (Catamenial Epilepsy)
۱۹	۱-۸-۲ تقسیم‌بندی صرع قاعدگی
۲۰	۱-۱-۸-۲ صرع قاعدگی در زنان دارای سیکل جنسی طبیعی
۲۰	۲-۱-۸-۲ صرع قاعدگی در زنان دارای سیکل جنسی با تخمک‌گذاری نامنظم
۲۱	۹-۲ مواد تشنج‌زا
۲۲	۱-۹-۲ مکانیسم پنتیلین تترازول
۲۲	۱۰-۲ داروهای پرکاربرد ضد صرع
۲۲	۱-۱۰-۲ مکانیسم و کاربرد بالینی داروی والپروات سدیم
۲۳	۲-۱۰-۲ عوارض داروی والپروات سدیم
۲۴	فصل سوم - مواد و روش کار
۲۴	۱-۳ مواد و ابزار مورد استفاده
۲۵	۲-۳ نوع حیوان و شرایط نگهداری

فهرست مطالب

شماره صفحه	عنوان
۲۵	۱-۲-۳ گروه‌های آزمایش
۲۵	۱-۱-۲-۳ گروه کنترل منفی
۲۵	۲-۱-۲-۳ گروه کنترل مثبت
۲۵	۳-۱-۲-۳ گروه دوز ۷۵ mg/kg والپروات سدیم
۲۵	۴-۱-۲-۳ گروه دوز ۱۰۰ mg/kg والپروات سدیم
۲۶	۳-۳ القاء تشنج
۲۶	۴-۳ همزمان‌سازی موش‌ها
۲۶	۵-۳ تعیین مرحله سیکل جنسی در موش
۲۷	۱-۵-۳ ویژگی‌های مراحل مختلف در موش صحرائی
۲۷	۱-۱-۵-۳ پرواستروس
۲۸	۲-۱-۵-۳ استروس
۲۸	۳-۱-۵-۳ متاستروس
۲۹	۴-۱-۵-۳ دی‌استروس
۳۰	۶-۳ تجزیه و تحلیل داده‌ها
۳۱	فصل چهارم - نتایج
۳۸	فصل پنجم - بحث
۴۲	منابع و مآخذ

فهرست شکل‌ها

شماره صفحه	عنوان
۱۷	شکل ۱-۲ تغییرات سطح استروژن و پروژسترون و آلوپروگنانون در طول سیکل طبیعی در انسان
۱۸	شکل ۲-۲ نمای شماتیک از گیرنده GABA و محل اثر مواد مختلف
۲۱	شکل ۳-۲ تغییرات سطح استروادیول و پروژسترون در سیکل جنسی و زمان محتمل برای وقوع صرع قاعدگی
۲۷	شکل ۱-۳ مرحله پرواستروس
۲۸	شکل ۲-۳ مرحله استروس
۲۹	شکل ۳-۳ مرحله متاستروس
۳۰	شکل ۴-۳ مرحله دی‌استروس
۳۲	شکل ۱-۴ مقایسه زمان شروع تشنجات میوکلونیک در مراحل مختلف سیکل جنسی در گروه کنترل
۳۲	شکل ۲-۴ مقایسه زمان شروع تشنجات تونیک-کلونیک در مراحل مختلف سیکل جنسی در گروه کنترل
۳۳	شکل ۳-۴ مقایسه زمان شروع تشنجات میوکلونیک در مراحل مختلف سیکل جنسی در گروه دوز ۷۵ mg/kg والپروات سدیم
۳۳	شکل ۴-۴ مقایسه زمان شروع تشنجات تونیک-کلونیک در مراحل مختلف سیکل جنسی در گروه دوز ۷۵ mg/kg والپروات سدیم
۳۴	شکل ۵-۴ مقایسه زمان شروع تشنجات میوکلونیک در مراحل مختلف سیکل جنسی در گروه دوز ۱۰۰ mg/kg والپروات سدیم
۳۴	شکل ۶-۴ مقایسه زمان شروع تشنجات تونیک-کلونیک در مراحل مختلف سیکل جنسی در گروه دوز ۱۰۰ mg/kg والپروات سدیم
۳۵	شکل ۷-۴ مقایسه زمان شروع تشنجات میوکلونیک در مراحل مختلف سیکل جنسی در هر ۳ گروه کنترل، دوز ۷۵ mg/kg والپروات سدیم و دوز ۱۰۰ mg/kg والپروات سدیم
۳۶	شکل ۸-۴ مقایسه زمان شروع تشنجات تونیک-کلونیک در مراحل مختلف سیکل جنسی در هر ۳ گروه کنترل، دوز ۷۵ mg/kg والپروات سدیم و دوز ۱۰۰ mg/kg والپروات سدیم

فهرست جدول‌ها

شماره صفحه	عنوان
۳۶	جدول ۱-۴ درصد مرگ و میر در مراحل مختلف سیکل جنسی در گروه کنترل و گروه‌های دریافت‌کننده والپروات سدیم با دوزهای ۷۵ mg/kg و ۱۰۰ mg/kg
۳۷	جدول ۲-۴ مدت زمان تشنج در گروه‌های مختلف درمانی با داروی والپرات سدیم

فصل اول

مقدمه

صرع یکی از بیماری‌های مهم سیستم عصبی است که حدود ۱-۰/۵ درصد افراد در جوامع صنعتی به آن مبتلا هستند [۵۱]. این بیماری سبب بروز حملات عصبی می‌گردد که می‌تواند بسیار ملایم همراه با اختلالات گذرای چند ثانیه‌ای در حواس یا در انواع شدید، همراه با اسپاسم عضلانی و از دست دادن هوشیاری باشد. هر چند مکانیسم بیماری به طور کامل شناخته نشده است، اما اکثر محققان آنرا ناشی از تخلیه الکتریکی همزمان گروهی از سلول‌های عصبی مغزی با فرکانس بالا می‌دانند که به صورت موضعی شروع می‌شود و می‌تواند به نواحی مختلف مغز گسترش یابد [۴۶]. بسته به اینکه کدام قسمت مغز درگیر شده باشد علائم اختصاصی ایجاد شده متفاوت خواهد بود. افزایش انتقال اسید آمینه‌های تحریکی، اختلال در انتقال پیام‌های مهارتی یا خصوصیات الکتریکی غیرطبیعی سلول‌های متأثر شده از جمله مکانیسم‌های مولکولی هستند که می‌توانند در بروز تشنج نقش داشته باشند [۴۶].

در میان مبتلایان به صرع بیش از ۱/۵ میلیون زن و دختر مبتلا به صرع، با مشکلات زیادی در زمینه‌های: قاعدگی، باروری، حاملگی، سلامت جنین، سلامت بافت استخوان و سایر بافت‌ها روبرو هستند. تغییر در تعادل هورمونی از شروع قاعدگی تا زمان یائسگی بر آستانه تشنج و اثر داروهای ضد تشنج و برعکس موثر می‌باشد [۱۵]. تغییر آستانه تشنج در زنان می‌تواند ناشی از چرخه قاعدگی و یا سایر مراحل زندگی تولیدمثلی شامل: بلوغ جنسی، آبستنی، یائسگی و یا هر مرحله یا زمانی باشد که با تغییر در سطح هورمون‌های استروئیدی استروژن و پروژسترون در بدن همراه است [۱۰]. هورمون‌های استروئیدی دارای نقش مهمی در شکل‌گیری، سازمان‌دهی سیستم اعصاب مرکزی و نیز تحریک‌پذیری عصبی هستند [۷۲]. اثرات مرکزی این هورمون‌های استروئیدی و متابولیت‌های آنها ممکن است در تنظیم تشنج موثر باشد. پروژسترون و استروژن دارای حلالیت بالایی در چربی هستند و به سادگی از سد خونی مغزی گذشته و می‌توانند با گیرنده‌های درون سلولی خود ترکیب شده و مجموعه هورمون-گیرنده را تشکیل دهند. نوسان میزان استروئیدهای تخمدانی به طور مستقیم بر مغز موثر می‌باشد [۱۵].

یکی از انواع صرع، صرع قاعدگی (Catamenial epilepsy) است که برای توصیف الگوی تشنجاتی به کار می‌رود که در ارتباط با چرخه قاعدگی بویژه در نزدیکی قاعدگی می‌باشند و عقیده بر آن است که این تشنجات ناشی از اثرات استرادیول و پروژسترون و تغییرات دوره‌ای در سطوح سرمی آن‌ها است. این نوع از صرع ۷۰-۳۵ درصد زنان مبتلا به صرع را درگیر می‌کند [۴۰،۴۷،۵۹].

هورمون‌های استروئیدی تخمدان سبب تغییر تحریک‌پذیری سلول‌های عصبی مغزی بویژه در نواحی لوبهای گیجگاهی و پیشانی می‌گردند [۷۲]. مطالعات حیوانی بیانگر اثر تشنج‌زایی استروژن و اثر ضد تشنج پروژسترون می‌باشند. استروژن افزایش واسطه‌های عصبی تحریکی، تغییر و کاهش واسطه‌های عصبی مهاري دوپامین، تغییر ساختمان فضائی سیناپسی سلول‌های عصبی، افزایش تعداد خارهای دندریت (Dendritic Spines) و در نتیجه افزایش تماس‌های سلول به سلول را سبب می‌گردد [۷۶].

با توجه به وجود اثرات ضد تشنجی پروژسترون در موش‌هایی که به صورت ژنتیکی فاقد گیرنده پروژسترون بودند اینگونه استنباط می‌گردد که اثر ضد تشنجی پروژسترون از طریق متابولیت‌های آن اعمال می‌گردد. متابولیت‌های پروژسترون از طریق اثر آلوستریک مثبت بر گیرنده‌های $GABA_A$ سبب تنظیم تحریک‌پذیری عصبی ناحیه هیپوکمپ می‌گردند [۶۳].

در مدل‌های حیوانی تشنج، پروژسترون سبب افزایش آستانه تشنج می‌شود. تشنج می‌تواند برون‌ده هورمون‌های LH و GnRH را تغییر داده و در نتیجه تعادل استروژن و پروژسترون را مختل نماید، به عبارت دیگر رابطه هورمون‌های استروئیدی و بروز تشنج رابطه‌ای دو سویه می‌باشد، تشنج سبب تغییرات هورمونی می‌گردد و سطح هورمون‌ها بر بروز تشنج موثر هستند [۱۵].

زنان مبتلا به صرع طیف وسیعی از اختلالات هورمونی را از خود نشان می‌دهند که خطر این اختلالات توسط برخی داروهای ضد صرع تشدید می‌گردد [۵۶]. به نظر می‌رسد رابطه بین برخی از داروهای ضد صرع و سیستم هورمونی ناشی از اثر این داروها بر آنزیم‌های میکروزومی سیستم سیتوکروم P450 کبدی باشد که در فرایند متابولیسم داروها و سایر مواد در بدن دخالت دارد [۱۵]. به عنوان مثال داروهای ضد صرع القاکننده آنزیم‌های کبدی مانند کاربامازپین می‌توانند منجر به افزایش متابولیسم استروژن، افزایش پروتئین اتصالی به پروژسترون و تغییر در غلظت هر دو هورمون استروژن و پروژسترون شوند [۵۱].

داروهای مهارکننده آنزیم‌های کبدی مانند والپروات سدیم با فعالیت غیر طبیعی هورمون‌های درون‌ریز تولیدمثلی در ارتباط هستند [۵۸]. والپروات سدیم می‌تواند به طور مستقل از سن، افزایش سطح فرم فعال هورمون‌های جنسی را سبب گردد که در زنان زیر ۲۰ سال معمول‌تر می‌باشد. والپروات سدیم بر تشنجات ناشی از پنتیلین‌تترازول موثر است. به نظر می‌رسد که اثر آن بر صرع کانونی (Focal Epilepsy) ناشی از مهار کانال‌های یون سدیم باشد، هرچند مهار گیرنده‌های تحریکی NMDA نیز موثر می‌باشد. مطالعات بیانگر نقش تسهیل‌کننده این دارو بر عمل آنزیم گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز (Glutamic acid decarboxylase) می‌باشد که وظیفه سنتز GABA را به عنوان مهمترین میانجی عصبی مهاري در سیستم اعصاب مرکزی بر عهده دارد، علاوه بر آن این دارو در مغز جوانان سبب کاهش میزان آسپاراتات (Aspartate) می‌شود که یک میانجی عصبی تحریکی می‌باشد [۴۶].

به طور کلی درمان طولانی مدت با داروهای مهارکننده یا القاکننده آنزیم‌های کبدی از قبیل والپروات سدیم و کاربامازپین می‌تواند منجر به اختلالات هورمونی در بیماران مبتلا به صرع گشته و علاوه بر آن بر جنسیت، تمایلات جنسی، رشد، متابولیسم بافت استخوانی و کارکرد قلبی عروقی اثرگذار باشد [۳۹،۵۱،۵۴].

با توجه به نقش داروهای ضد صرع بویژه انواع موثر بر متابولیسم کبیدی و کاربرد فراوان داروی والپروات سدیم-مه‌ار کننده آنزیم‌های کبیدی- از یک سو در بیماران مبتلا به صرع از جمله زنان و دختران مبتلا به صرع قاعدگی و از سوی دیگر تغییرات هورمون‌های جنسی در خلال چرخه قاعدگی و اثر این تغییرات سطح هورمونی بر تشنج و نیز تغییرات الگوی تخلیه امواج نیزه‌ای در مغز در خلال چرخه قاعدگی، هدف از این مطالعه بررسی اثر داروی والپروات سدیم بر تشنجات القاشده توسط پنتیلن‌تترازول در مراحل مختلف چرخه قاعدگی در موش‌های صحرایی ماده و یافتن ارتباط با سطوح مختلف هورمون‌های استروئیدی می‌باشد [۱۵،۳۹،۷۲].

فصل دوم

کلیات

۱-۲ صرع (Epilepsy)

صرع یکی از بیماری‌های مهم سیستم عصبی در جوامع به حساب می‌آید که دارای تظاهرات بالینی گسترده می‌باشد [۵۱]. آشنایی با اصطلاحات استاندارد و مفاهیم پایه‌ای مرتبط با صرع به منظور کاربرد و فهم صحیح این اصطلاحات ضروری می‌باشد. لذا در ابتدا به تعریف علمی و استاندارد اصطلاحات رایج با معانی ساده پرداخته می‌شود.

صرع به بروز تخلیه‌های الکتریکی غیر طبیعی و گاه‌گاه از بافت‌های مغز که به یکی یا آمیزه‌ای از حالات بالینی زیر منجر می‌گردد، گفته می‌شود:

- از دست‌دادن هوشیاری
- حرکات تشنجی اندام‌ها
- مات شدن
- اختلالات دستگاه خودکار
- اتوماتیسم (Automatism) : حرکاتی کم و بیش هماهنگ است که بیمار به صورت غیرارادی و خودکار آن‌ها را انجام می‌دهد؛ مثلاً لب‌هایش را زبان می‌زند و یا ملچ‌ملچ می‌کند. بیمار هنگام اتوماتیسم به آنچه انجام می‌دهد آگاه نیست و پس از آن نیز چیزی از کار انجام شده به یاد نمی‌آورد [۳].

- ادراکات حسی غیر طبیعی رفتار غیر عادی و نشانه‌های گوناگون دیگر.
- پیدایش هر یک از علائم بالا به کانون آسیب در مغز و محل تخلیه امواج صرعی بستگی دارد. در اصطلاح نورولوژی صرع به حملات تکرار شونده‌ای گفته می‌شود که از دیدگاه بالینی شکل‌های گوناگونی پیدا کند [۶].

حمله (Seizures) یک واژه کلی است که به وقوع ناگهانی یک بیماری گفته می‌شود، ولی در نورولوژی برای هر گونه حمله صرعی یا بدون تشنج بکار می‌رود؛ ممکن است هوشیاری بیمار طبیعی یا مختل باشد [۶]. تشنج (Convulsion) به حملاتی اطلاق می‌گردد که معمولاً با حرکات بدنی شدید به صورت تونیک (Tonic) یا کلونیک (Clonic) یا هر دو همراه است و ممکن است در یک اندام یا همه اعضا دیده شود که بهترین نمونه آن صرع بزرگ (Grand mal) است که خود زیر مجموعه‌ای از حمله می‌باشد [۶].

۲-۲ اپیدمیولوژی صرع

صرع از بیماری‌های شایعی است که گفته شده که ۱- ۰/۵ درصد از جمعیت جهان را تحت تاثیر قرار میدهد و در همه‌ی سنین، همه نژادها و هر دو جنس بروز می‌کند. در نورولوژی کودکان، صرع شایع‌ترین بیماری را تشکیل می‌دهد [۴،۹]. بیماری صرع عارضه‌ای است که تمام جوانب آن به خوبی شناخته نشده است و متأسفانه با وجود پیشرفت‌های چشمگیر در دانش پزشکی، در حدود ۲۰ تا ۳۰ درصد از بیماران به فرم مقاوم دچار می‌شوند و حدود ۵۰ درصد از آنان بهبودی نسبی نشان می‌دهند [۸].

۲-۳ تاریخچه صرع

صرع یکی از عمومی‌ترین مشکلات نورولوژیکی جهان در تمام دوران‌ها بوده است. در انجیل به درمان صرع با خارج کردن ارواح خبیثه از تن اشاره شده است [۳]. قدمت بیماری صرع به عصر حجر برمی‌گردد. در تمدن‌های قدیم به خصوص در بین‌النهرین و بابل این بیماری کاملاً شناخته شده بوده است [۱]. قدیمی‌ترین مدرک بیماری اعصاب بر روی پاپیروسی از مصر باستان مربوط به ۳۵۰۰ سال قبل از میلاد مسیح ثبت شده که در آن اطلاعاتی راجع به ضربه‌های مغزی و مننژیت و تشنج جلب نظر می‌کند [۴]. ریشه کلمه Epilepsy از واژه یونانی Epilepsia به معنی حمله کردن یا مورد حمله قرار گرفتن می‌باشد. این عارضه در زمان یونان باستان شناخته شده بوده است. در قرون ۱۶ و ۱۷، صرع را به ماوراءالطبیعه نسبت می‌دادند و انسان مبتلا به صرع را به شیاطین و اجنه مرتبط می‌دانستند. آنان معتقد بودند که این تجلی یکی از خدایان است که می‌تواند سبب سقوط بیمار روی زمین و تکان‌های شدید وی شود و قبل از مرگ کامل بیمار، مجدداً وی را زنده کند. بقراط اولین کسی بود که با این نظریه مخالفت کرد. این پزشک یونانی در حدود ۲۴۵۰ سال قبل معتقد بود که صرع عبارت است از؛ اختلال در عملکرد مغز. طی ۲۰۰۰ سال بعد، نظریه‌های دیگری هم در مورد علت این بیماری شکل گرفت [۴] در قرون قدیم نگرش‌های متفاوتی برای درمان صرع وجود داشت؛

در یک نگرش اعتقاد بر این بود که بیماری به علت نفوذ ارواح خبیث و شیطانی به بدن افراد بروز می‌کند. به همین دلیل برای بیرون راندن ارواح خبیث از جسم بیماران سعی می‌کردند به روش‌های خشونت یاری متوسل شوند که بسیاری از مواقع باعث صدمات جسمی و حتی مرگ بیمار می‌شد [۵].

در نگرشی دیگر که جالینوس از مدافعان آن بود، تصور می‌شد که به دلیل بروز لخته و آماس در عروق دست و پا این بیماری شروع می‌شود به همین دلیل دست یا پای بیماران را در هنگام حمله محکم می‌بستند تا جریان خون آن قطع شود و بیمار بهبود یابد. حتی گاهی اوقات یکی از اندام‌های بیمار را که تشنج از آن جا شروع می‌شد، قطع می‌کردند. اگر حمله تشنجی از یک اندام شروع نمی‌شد، جمجمه بیمار را می‌شکافتند و